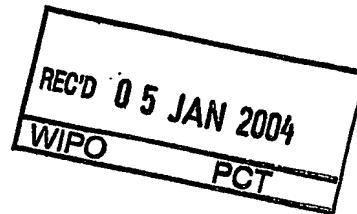


## BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 102 59 245.4

**Anmeldetag:** 17. Dezember 2002

**Anmelder/Inhaber:** Merck Patent GmbH, Darmstadt/DE

**Bezeichnung:** Derivate des Asimadolins mit kovalent  
gebundenen Säuren

**IPC:** C 07 D, C 07 H, A 61 K

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 17. Juli 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Ebert

**Merck Patent Gesellschaft  
mit beschränkter Haftung**

**64271 Darmstadt**

**Derivate des Asimadolins mit kovalent  
gebundenen Säuren**

Die vorliegende Erfindung betrifft Derivate von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid mit kovalent gebundenen Säuren, diese Derivate als Arzneimittel, die Verwendung dieser Derivate für die Herstellung eines Arzneimittels, die Verwendung dieser Derivate zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, ein Verfahren zur Herstellung besagter pharmazeutischer Zusammensetzungen, pharmazeutische Zusammensetzungen, erhältlich durch dieses Verfahren, sowie ein Verfahren zur Behandlung von Krankheiten, umfassend die Verabreichung der gesagten pharmazeutischen Zusammensetzung.

Die Verbindung N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid und insbesondere das Hydrochlorid (EMD 61753) ist bekannt, z. B. unter dem Namen Asimadolin oder Asimadoline, und wurde bereits in der EP-A-0 569 802 (US 5,532,226), der EP-A-0 752 246 (US 5,776,972 und US 5,977,161), DE-A-198 49 650, EP-A-0 761 650 (US 6,060,504) und der EP-A-1 073 634 (US 6,344,566) beschrieben. Das Hydrochlorid dieser Verbindung kann als Arzneimittelwirkstoff eingesetzt werden und zeigt eine Reihe vorteilhafter Eigenschaften bei verschiedenen Indikationen.

Der Erfindung lag die Aufgabe zu Grunde, neue stabile Derivate von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid zu finden, die eine bessere Löslichkeit, bessere Resorption, größere Stabilität, geringere Hygroskopie und/oder verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften aufweisen.

Überraschend wurden nun neue Derivate von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid gefunden, die gegenüber den bekannten Darreichungsformen, insbesondere gegenüber N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid, Hydrochlorid, als Arzneimittelwirkstoff für

eine Vielzahl von Indikationen vorteilhafte Eigenschaften zeigen. Zu den vorteilhaften Eigenschaften der erfindungsgemäßen Derivate gehören vorzugsweise ein verbessertes Löslichkeitsverhalten, ein modifiziertes, insbesondere verbessertes pharmakokinetisches Verhalten, ein modifiziertes Verträglichkeitsprofil und/oder eine modifizierte Halbwertszeit, vorzugsweise eine verlängerte Halbwertszeit.

Überraschenderweise wechselwirken die erfindungsgemäßen Derivate intensiv mit dem enterohepatischen Kreislauf. So können erfindungsgemäße Derivate durch Wechselwirkungen mit dem enterohepatischen Kreislauf gespalten, derivatisiert und/oder zusätzlich metabolisiert werden oder aus freiem N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid gebildet werden. Ferner kann ein erfindungsgemäßes Derivat durch Wechselwirkungen mit dem enterohepatischen Kreislauf in ein anderes erfindungsgemäßes Derivat überführt werden. Es wird vermutet, das wenigstens ein Teil der vorteilhaften Eigenschaften der erfindungsgemäßen Derivate durch die Wechselwirkungen zwischen erfindungsgemäßen Derivat enterohepatischen Kreislauf zu Stande kommt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Derivate von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid mit wenigstens einer kovalent gebundenen Säure. Ebenfalls Gegenstand dieser Erfindung sind die Salze, Solvate und Prodrugs der Derivate von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid mit wenigstens einer kovalent gebundenen Säure. Kovalent gebundene Säure im Sinne der Erfindung bedeutet, dass das Derivat von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid wenigstens eine Säure bzw. einen von einer Säure abgeleiteten Rest aufweist, der nicht durch ionische Wechselwirkung, insbesondere nicht durch Salzbildung, mit dem N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid

verbunden ist. Vorzugsweise umfasst das erfindungsgemäße Derivat wenigstens eine Säure bzw. einen von einer Säure abgeleiteten Rest, der durch Veresterung oder Veretherung mit dem N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid verbunden

5 ist.

Vorzugsweise ist die Säure bzw. der von einer Säure abgeleitete Rest über die 3-Hydroxypyrrolidin-Gruppe des N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamids an das N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid gebunden.

15 Besonders bevorzugt sind daher erfindungsgemäße Derivate, bei den die Säure bzw. der von einer Säure abgeleitete Rest durch Veresterung oder Veretherung mit der 3-Hydroxypyrrolidin-Gruppe kovalent an das N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid gebunden ist. N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid weist eine freie Hydroxy-Funktion in der 3-Position der Pyrrolidin-Gruppe auf und ist daher ein Alkohol. Bevorzugt als erfindungsgemäße Derivate sind daher die Ester oder Ether des N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamids, und ganz besonders bevorzugt die Ester oder Ether des N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamids mit einer der nachfolgend aufgeführten Säuren.

20  
25  
30  
35 Säuren im Sinne dieser Erfindung sind beispielsweise anorganische Säuren, vorzugsweise anorganische Sauerstoffsäuren, wie die Sauerstoffsäuren der Halogene, des Schwefels, des Stickstoffs und des Phosphors, besonders bevorzugt Chlorsäure, schweflige Säure, Schwefelsäure, Sulfaminsäure, salpetrige Säure, Salpetersäure, Phosphorsäuren, bevorzugt Orthophosphorsäure, und organische Säuren, vorzugsweise

aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, besonders bevorzugt Methan- oder Ethansulfonsäure, Ehandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure,

5 Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure, ganz besonders bevorzugt ein- oder mehrbasige Carbonsäuren und ein- oder mehrbasige Hydroxycarbonsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernstein-  
10 säure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Glucuronsäure, Galacturon-  
säure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure und Isonicotinsäure.

15 Vorzugsweise ist die Säure ausgewählt unter physiologisch verträglichen Säuren, insbesondere unter den physiologisch verträglichen Säuren der vorstehend genannten Säuren.

20 Besonders bevorzugt ist die Säure ausgewählt unter Carbonsäuren, Hydroxycarbonsäuren und anorganischen Sauerstoffsäuren, ganz besonders bevorzugt unter Hydroxycarbonsäuren und anorganischen Sauerstoffsäuren.

25 Vorzugsweise sind die Carbonsäuren ausgewählt unter ein- oder mehr-  
basigen Carbonsäuren, bevorzugt ein- oder zweibasigen Carbonsäuren, mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie den Monocarbonsäuren Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Diethylessigsäure, Pivalinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure und den  
30 Dicarbonsäuren Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure und Maleinsäure. Bevorzugt als Carbonsäure ist Essigsäure.

35 Vorzugsweise sind die Hydroxycarbonsäuren ausgewählt unter Mono-  
hydroxymonocarbonsäuren, wie Milchsäure, Monohydroxydi- oder polycarbonsäure, wie Äpfelsäure und Zitronensäure, und Polyhydroxy-

monocarbonsäuren, wie Zuckersäuren, insbesondere Ascorbinsäure, Glucuronsäure und Galacturonsäure.

5 Vorzugsweise sind die anorganischen Sauerstoffsäuren ausgewählt unter Schwefelsäure, Orthophosphorsäure und Salpetersäure, bevorzugt Schwefelsäure und Orthophosphorsäure und insbesondere Schwefelsäure.

10 Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Derivate, die wenigstens eine freie Säuregruppe, das heißt eine zur Salzbildung befähigte oder eine als Salz vorliegende Säurefunktion, aufweisen.

15 Eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft daher erfindungsgemäße Derivate, worin die Säure ausgewählt ist unter zweibasigen Carbonsäuren, einbasigen Hydroxycarbonsäuren und wenigstens zweibasigen anorganischen Sauerstoffsäuren, insbesondere unter den vorstehend als bevorzugt genannten zweibasigen Carbonsäuren, einbasigen Hydroxycarbonsäuren und wenigstens zweibasigen anorganischen Sauerstoffsäuren.

20 Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft erfindungsgemäße Derivate, worin die einbasige Hydroxycarbon- säure unter Zuckersäuren ausgewählt ist und insbesondere Glucuronsäure ist.

25 Eine weitere besonders bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft erfindungsgemäße Derivate, worin die zweibasige anorganische Sauerstoffsäure Schwefelsäure ist.

30 Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft erfindungsgemäße Derivate, worin die Säure ausgewählt ist unter Glucuronsäure und Schwefelsäure.

35

5 Bevorzugt die erfindungsgemäßen Derivate ausgewählt unter den Estern der vorstehend genannten Monocarbonsäuren mit N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid als  
10 Alkohol-Komponente, den Estern der vorstehend genannten anorganischen Sauerstoffsäuren mit N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid als Alkohol-Komponente und den Ethern der vorstehend genannten Hydroxycarbon-säuren mit N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid als zweiter Alkohol-Komponente.

15 Bei erfindungsgemäßen Estern mehrbasiger Säuren sind in der Regel die Monoester bevorzugt. Bei erfindungsgemäßen Ethern von Polyhydroxy-carbonsäuren sind in der Regel die Monoether bevorzugt. In der Regel liegen die erfindungsgemäßen Derivate von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid und Hydroxy-carbonsäuren im wesentlichen weder als gemischte Ester und Ether einer  
20 Hydroxycarbonsäure vor, noch als Gemisch zweier Derivate, worin ein Teil des N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamids mit der Hydroxycarbonsäure in Form eines Ethers verbunden ist und ein Teil N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamids mit der Hydroxy-carbonsäure in Form eines Esters verbunden ist.

25 Daher sind erfindungsgemäße Derivate besonders bevorzugt, die zu wenigstens 40 Gew.-%, vorzugsweise zu wenigstens 60 Gew.-%, besonders bevorzugt zu wenigstens 70 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt zu wenigstens 80 Gew.-% oder wenigstens 90 Gew.-%, maximal zu 100 Gew.-%, aber in vielen Fällen zu weniger als 100 Gew.-%, beispielsweise zu 60 bis 90 Gew.-%, 70 bis 95 Gew.-%, 80 bis 99.9 Gew.-% oder 90 bis 100 Gew.-%, aus einer einzelnen, definierten Verbindung  
30 35 bestehen, die vorzugsweise nur ein Molekül bzw. eine Einheit von N-

Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid als Alkohol-Komponente umfassen und ein Molekül bzw. eine Einheit einer Säure, vorzugsweise einer vorstehend genannten Säure, kovalent gebundenen enthalten.

5

Beispiele für bevorzugte erfindungsgemäße Derivate sind Verbindungen der Formel I

10

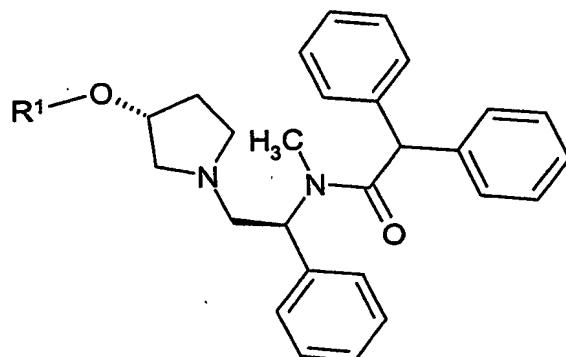
15

20

25

30

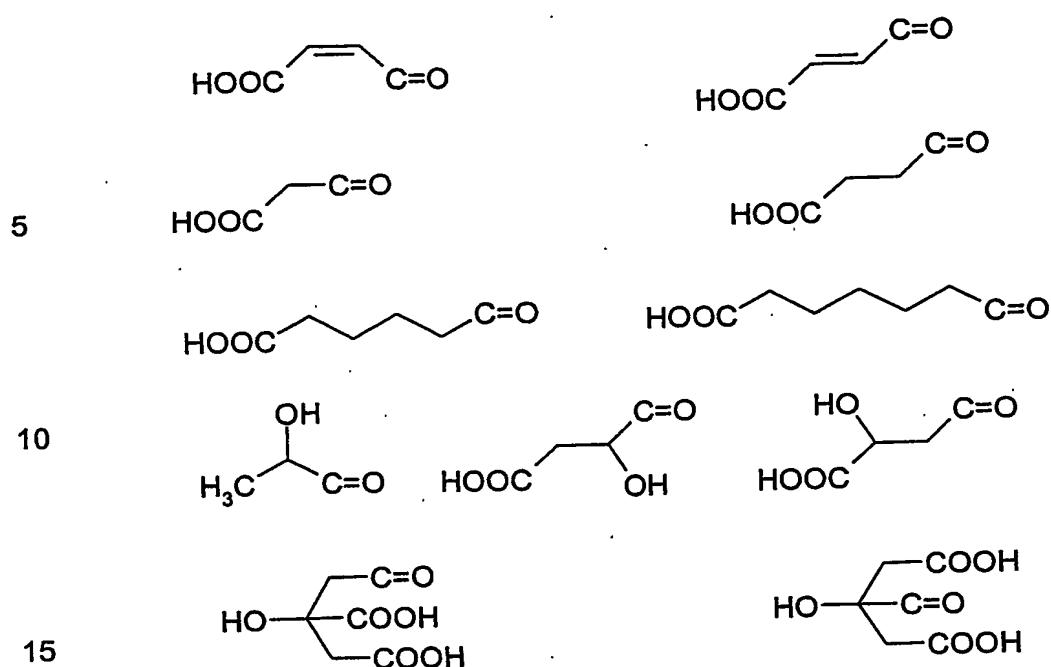
35



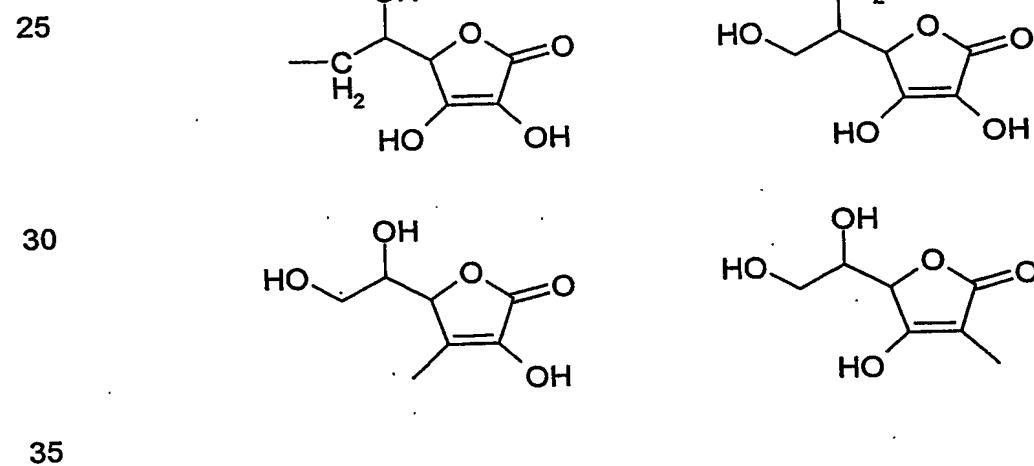
(I)

worin  $R^1$  ausgewählt ist unter

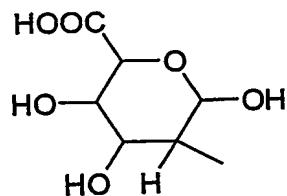
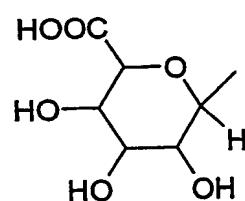
- a) Acylresten mit 1 bis 12, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Alkanoyl-Resten mit 1 bis 12, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und besonders bevorzugt Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Butyryl, Isobutyryl und Pivaloyl, insbesondere Acetyl;
- b) Acylresten mit 1 bis 12, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die eine Hydroxy-Gruppe und/oder einen oder mehrere Carboxylgruppen aufweisen, und besonders bevorzugt ausgewählt unter



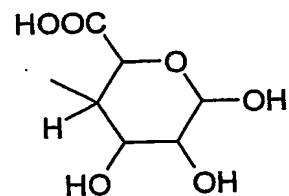
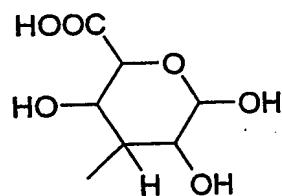
c) Alkylresten, die durch Entfernung einer Hydroxygruppe von  
 Polyhydroxymonocarbonsäuren abgeleitet sind, vorzugsweise von  
 20 Ascorbinsäure, Glucuronsäure und Galacturonsäure, besonders  
 bevorzugt



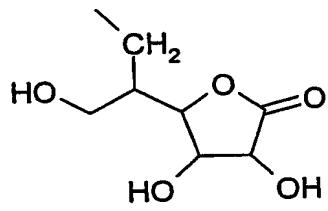
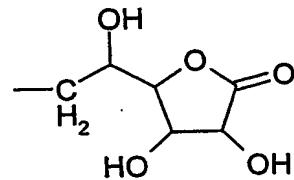
5



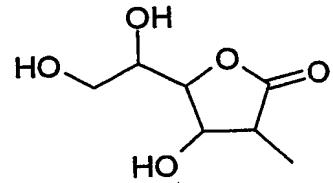
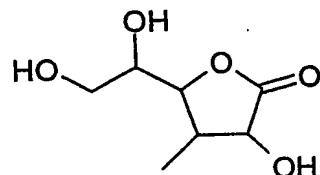
10



15



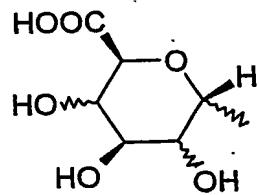
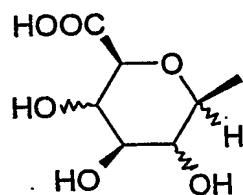
20



25

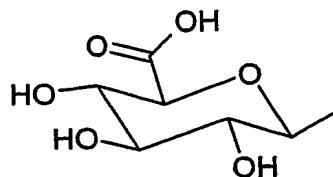
ganz besonders bevorzugt

30



und insbesondere

35



5

und/oder den offenkettigen Formen davon;

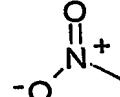
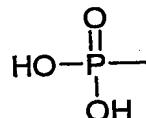
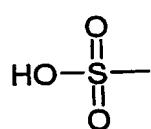
sowie unter

10

d) Sulfonsäuregruppen, die durch Entfernung einer Hydroxygruppe von Schwefelsäure abgeleitet sind, Phosphonsäuregruppen, die durch Entfernung einer Hydroxygruppe von Orthophosphorsäure abgeleitet sind, und Nitrogruppen, die durch Entfernung einer Hydroxygruppe von Salpetersäure abgeleitet sind, insbesondere

15

20



sowie die Salze und Solvate davon.

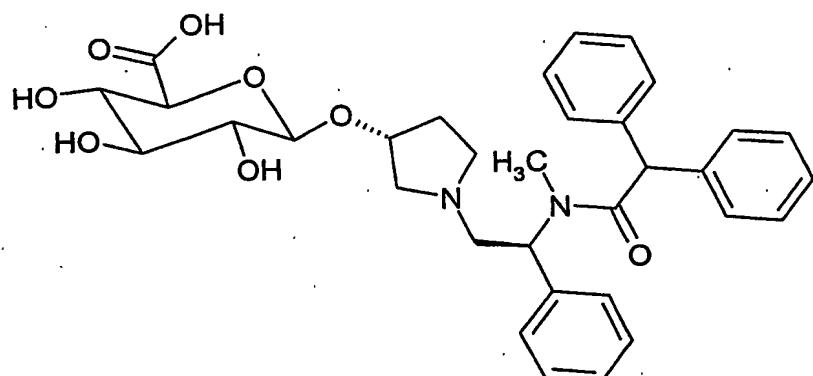
25

In den unter c) und d) wiedergegebenen Resten  $\text{R}^1$  symbolisiert die freie Bindung bzw. der freie Valenzstrich aus Klarheitsgründen vorzugsweise die Stelle, mit der  $\text{R}^1$  in der Formel I an das Sauerstoffatom bindet. In denen unter c) wiedergegebenen Resten  $\text{R}^1$  symbolisiert der ausgefüllte Keil vorzugsweise eine Bindung, die gegenüber der Papierebene nach oben zeigt. In denen unter c) wiedergegebenen Resten  $\text{R}^1$  symbolisiert der schraffierte Keil vorzugsweise eine Bindung, die gegenüber der Papierebene nach unten zeigt.

30  
35

Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Derivate sind ausgewählt  
unter Verbindungen der Formel Ia

5



10

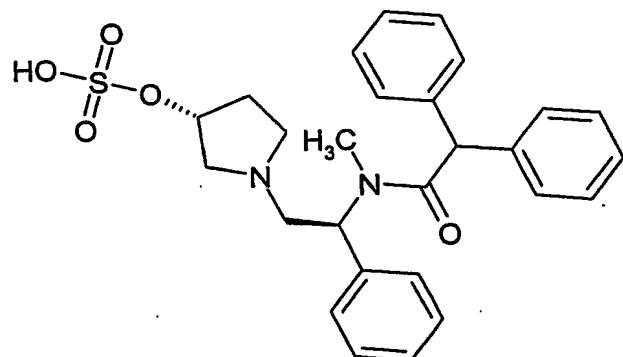
(Ia)

15

(6-((1S)-1-{[(2,2-Diphenyl-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl-ethyl}-(3S)-  
pyrrolidin-3-yloxy)-D-glucuronsäure)

und Verbindungen der Formel Ib

20



25

(Ib)

30

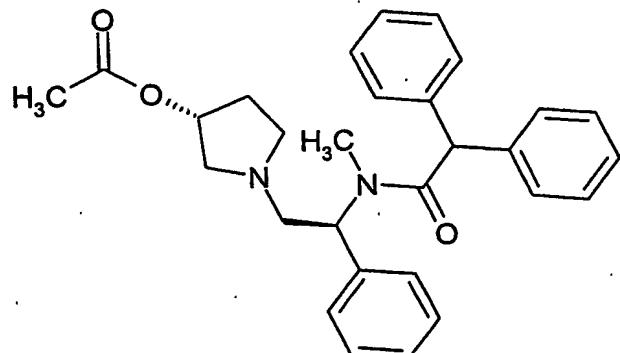
(Schwefelsäuremono-((1S)-1-{[(2,2-diphenyl-ethanoyl)-methyl-amino]-  
phenyl-ethyl}-(3S)-pyrrolidin-3-yl)ester)

sowie den Salzen und Solvaten davon.

35

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel (Ic)

5



10

(Ic)

(N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-acetoxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid)

15

sowie die Salze und Solvate davon.

20

Gegenstand der Erfindung sind auch pharmazeutisch verträgliche Derivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere Prodrugs bzw. Prodrug-Derivate, Salze und Solvate der erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere der Verbindungen der Formel I und deren Subformeln.

25

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomere), vorzugsweise die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate der erfindungsgemäßen Verbindungen. Unter Solvaten der erfindungsgemäßen Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die erfindungsgemäßen Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

30

35

Unter Prodrugs von erfindungsgemäßen Verbindungen versteht man erfindungsgemäße Derivate, die mit zusätzliche Gruppen abgewandelt sind bzw. zusätzliche Gruppen aufweisen. Bevorzugt sind mit zusätzlichen z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden. Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist. Beispiele für solche Prodrug-Derivate sind die Alkylester von erfindungsgemäßen Derivaten, die wenigstens eine freie Säuregruppe aufweisen, oder die Ester von erfindungsgemäßen Derivaten, die wenigstens eine freie Hydroxy-Gruppe aufweisen.

Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomerer z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000. Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

Unter den pharmazeutisch verträglichen Derivaten sind die Salze und Solvate von erfindungsgemäßen Derivaten, insbesondere den erfindungsgemäßen Derivaten der Formel I, und insbesondere die physiologisch verträglichen Salze und Solvate davon bevorzugt.

Ein erfindungsgemäses Derivat und insbesondere eine Verbindung der Formel I kann durch Einwirkung einer Säure oder einer Base in ein Salz überführt werden. So kann ein erfindungsgemäses Derivat, insbesondere ein basisches erfindungsgemäses Derivat, mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel, wie Ethanol, und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch

unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ehandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfinsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der erfindungsgemäßen Derivate verwendet werden.

Die zur Bildung des Säureadditionssalzes eingesetzte Säure kann gleich oder verschiedenen von der im erfindungsgemäßen Derivate kovalent gebundenen Säure sein, jedoch liegt die zur Bildung des Säureadditions- salzes eingesetzte Säure im Salz (Säureadditionssalz) nicht kovalent gebunden, sondern durch ionische Wechselwirkungen assoziiert vor. Vorzugsweise ist jedoch die im erfindungsgemäßen Derivat kovalent gebundenen Säure von der zur Bildung des Säureadditionssalzes verwendeten Säure verschieden. Sofern ein erfindungsgemäßes Derivat als Salz und insbesondere als physiologisch verträgliches Salz vorliegt, handelt es sich dabei in der Regel um Säureadditionssalz und insbesondere um ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz.

Wenn die im erfindungsgemäßen Derivat kovalent gebundene Säure eine oder mehrere freie Säuregruppen aufweist, kann das erfindungsgemäße Derivat auch ohne Zugabe einer Säure oder Base durch interne Salzbildung als so genanntes inneres Salz in der Salzform vorliegen.

Wenn die im erfindungsgemäßen Derivat kovalent gebundene Säure eine physiologisch verträgliches Säure ist und eine oder mehrere freie Säuregruppen aufweist, kann das erfindungsgemäße Derivat auch ohne Zugabe einer Säure oder Base durch interne Salzbildung als physiologisch verträgliches Salz vorliegen.

5

Alternativ kann ein erfindungsgemäßes Derivat, insbesondere ein saures erfindungsgemäßes Derivat, mit einer Base in das Baseadditionssalz

10

überführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen eines erfindungsgemäßen Derivats und einer Base in einem inerten Lösungsmittel, wie Ethanol, und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. Geeignete Basen sind dem Fachmann bekannt. Beispielsweise können erfindungsgemäße Derivate mit Basen, wie Aminen, Alkalimetallhydroxiden, Erdalkalimetallhydroxiden, Alkalimetallcarbonaten und Erdalkalimetallcarbonaten, vorzugsweise

15

Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat, in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden. Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

25

Die erfindungsgemäßen Derivate und/oder die Salze und Solvate davon zeigen eine Reihe wertvoller pharmakologischer Eigenschaften. So zeigen sie vorzugsweise analgetische, neuroprotektive, antiinflamatorische, was thematische, diuretische, antikonvulsive und/oder antitussive Wirkungen, antagonisieren Hyperalgesie, insbesondere entzündungsbedingte Hyperalgesie, schützen vor und eignen sich zur Behandlung von Schmerzzuständen, Hirnödemen, Unterversorgungszuständen des Zentralnervensystems und insbesondere Hypoxie, und zur Behandlung und Verminderung der Folgeschäden nach Ischämien, wie beispielsweise in der EP-A-0 569 802 beschrieben, auf deren Offenbarung hiermit

30

35

ausdrücklich Bezug genommen wird. So haben Versuche gezeigt, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen im "Writhing Test" an Mäusen oder Ratten wirken (Methode vgl. Siegmund et. al., Proc. Soc. Exp. Biol. 95, (1957), 729–731). Die analgetische Wirkung als solche lässt sich ferner im "Tail-Flick-Test" an Mäusen oder Ratten nachweisen (Methodik vgl. d'Amour and Smith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 72, (1941), 74–79), ferner im "Hot plate test" (vgl. Schmauss und Yaksh, J. Pharmacol. Exp. Ther. 228, (1984), 1–12 und die dort zitierte Literatur). Besonders starke Wirkungen sind an Ratten im Modell der Carrageenin-induzierten Hyperalgesie (vgl. Bartoszyk und Wild, Neuroscience Letters 101 (1989) 95) zu beobachten. Dabei zeigen die Verbindungen keine oder nur geringe Neigung zu physischer Abhängigkeit. Außerdem wurden durch entsprechende, nach geläufigen Methoden durchgeführte Versuche die ausgeprägten antiinflammatorischen, diuretischen, antikonvulsiven, neuroprotektiven Wirkungen nachgewiesen. Die erfindungsgemäßen Derivate zeigen eine hohe Affinität in bezug auf das Bindungsverhalten an kappa-Rezeptoren.

Insbesondere sind die erfindungsgemäßen Derivate, im Gegensatz zu anderen Verbindungen mit ähnlichem Wirkungsspektrum, besonders geeignet für die Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen und zur Verwendung in pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen, da sie neben der analgetischen und antiinflammatorischen Wirkung geeignet sind, durch die Erkrankung hervorgerufene Störungen der Darmmotorik zu normalisieren. Insbesondere sind sie geeignet, die Darmbewegungen wieder in Gang zu bringen, wenn durch die entzündliche Darmerkrankung ein Darmverschluss droht oder bereits eingetreten ist. Auch kann diese Wirkung zur Behandlung eines postoperativen Ileus und der damit verbundenen Schmerzen eingesetzt werden. Entzündliche Darmerkrankungen führen häufig zu Dickdarmschmerzen, Verdauungsstörungen und im schlimmsten Fall zu einem Darmverschluss. Insbesondere letzterer ist oft mit kolikartigen Schmerzen infolge eines heftigen Kontraktionsreizes, Stuhl-

und Windverhalten, Erbrechen und, mit zunehmender Dauer des Zustandes, Dehydratation, Abwehrspannung des Abdomens und schliesslich einem Schock verbunden. Zur Behandlung und Linderung der vorgenannten Erkrankungen bzw. Symptome können die erfindungsgemäßen Derivate vorteilhaft eingesetzt werden. Insbesondere lindern Sie bei entzündlichen Darmerkrankungen die damit verbundenen Schmerzen und können im akuten Fall eines durch die entzündliche Darmerkrankung drohenden bzw. hervorgerufenen Darmverschlusses die Motorik des Darms wieder normalisieren oder wieder in Gang setzen, ohne spürbare Nebenwirkungen hervorzurufen, wie beispielsweise in der EP-A-0 752 246 beschrieben, auf deren Offenbarung hiermit ausdrücklich Bezug genommen wird.

15 Daher ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate zur Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen und insbesondere die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen ein bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung.

20 Ferner eignen sich die erfindungsgemäßen Derivate zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerzen und Schmerzüberempfindlichkeiten, insbesondere solchen, die bei Rückenleiden, Brandverletzungen, Sonnenbrand und rheumatischen Erkrankungen auftreten, sowie den dabei auftretenden entzündlichen Reaktionen. Insbesondere lassen sich bei diesen Indikationen durch die Verabreichung von geeigneten pharmazeutischen Zubereitungen, die die erfindungsgemäßen Derivate enthalten, neben den eigentlichen Schmerzen und Schmerzüberempfindlichkeitsreaktionen entzündliche Vorgänge mit beeinflussen. Auch lässt sich der bei schwersten Verbrennungen auftretende reflektorische Ileus verhindern bzw. behandeln. Die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe der

25

30

35

vorstehend genannten Erkrankungen und/oder Symptome ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

5 Ferner wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Derivate eine vorteilhafte Wirkung bei der Behandlung von Allergien, insbesondere Sonnenallergien hinweisen, da unter Einfluss der erfindungsgemäßen Derivate allergische Hautreaktionen schnell abklingen und der damit verbundene Juckreiz schnell nachlässt. Gleichermaßen wurden positive 10 Ergebnisse bei der Behandlung von Neurodermitis und insbesondere Pruritus (Juckreiz, englisch: Itching) beobachtet. Insbesondere lässt bei diesen Erkrankungen unter Einwirkung der erfindungsgemäßen Derivate der Juckreiz der Haut nach und durch die Erkrankung auftretende oder geförderte entzündliche Reaktionen der Haut werden günstig beeinflusst. 15 Die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Erkrankungen und/oder Symptome ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Besonders bevorzugt ist daher die 20 Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Neurodermitis, Juckreiz und insbesondere Pruritus, und insbesondere die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Neurodermitis, Juckreiz und 25 insbesondere Pruritus. Auch in diesem Zusammenhang wird auf die Offenbarung der EP-A.0 752 246 ausdrücklich Bezug genommen.

30 Ferner eignen sich die erfindungsgemäßen Derivate zur Behandlung von postoperativen Schmerzen und Schmerzüberempfindlichkeitsreaktionen, sowie des häufig nach Abdominaloperationen auftretenden Ileus. Die 35 Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate zur Behandlung und/oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der vorstehend genannten Erkrankungen und/oder Symptome ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Derivate sind ferner zur Behandlung und/oder Prophylaxe des Reizdarms, auch Irritable Bowel Syndrom (IBS) genannt, einsetzbar und wirksam, da sie die gleichzeitig die mit dieser Erkrankung verbundenen Schmerzen lindern und die Erkrankung heilen können.

5 Vorteilhaft ist dabei, dass die erfindungsgemäßen Derivate auf eine normale Darmperistaltik keine Auswirkungen haben, jedoch die Ausheilung des Irritable Bowel Syndroms mitbewirken. Somit können die erfindungsgemäßen Derivate vorteilhaft zur Prophylaxe von Reizdarm eingesetzt werden. Die Erfindungsgemäßen Derivate und insbesondere die Derivate der Formel I sind im Gegensatz zu anderen Verbindungen mit ähnlichem Wirkungsspektrum besonders geeignet für die Verwendung in pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung des Reizdarms, da sie neben der analgetischen und antiinflammatorischen Wirkung geeignet sind, durch die Erkrankung hervorgerufene Störungen der Darmmotorik zu normalisieren. In diesem Zusammenhang wird auf die DE 198 49 650 verwiesen, auf deren Offenbarung hiermit in vollem Umfang Bezug genommen wird.

10 15 20 25 30 35

Die erfindungsgemäßen Derivate zeigen darüber hinaus bei Verabreichung an Patienten wenigstens eine der folgenden vorteilhaften Eigenschaften:

- die erfindungsgemäßen Derivate sind effektiv als Modulatoren des Tonus des Gastrointestinaltrakts; insbesondere sind sie geeignet, um eine Relaxation oder Aktivierung des Tonus des Gastrointestinaltrakts zu bewirken; im allgemeinen ist die modulierende Wirkung der erfindungsgemäßen Derivate dosisabhängig;
- die erfindungsgemäßen Derivate sind geeignet, das Sättigungsgefühl und/oder die so genannten postprandialen Symptome, z. B. die Menge und/oder Stärke der Blähungen, das Völlegefühl, die Übelkeit und/oder die Schmerzen nach der Nahrungsaufnahme, zu beeinflussen;

- die Auswirkungen der erfindungsgemäßen Derivate auf die Sättigkeit und/oder die postprandialen Symptome ist vorzugsweise Dosis-abhängig; im allgemeinen führen geringe Dosen zu einer Abnahme der Symptome, während höhere Dosen zu einer Zunahme der Symptome führen können;
- die erfindungsgemäßen Derivate können das Volumen, insbesondere das Aufnahmevervolumen, und/oder die Verträglichkeit, z. B. gegenüber mechanischen Reizen, des Gastrointestinaltraktes und insbesondere des Colons beeinflussen; beispielsweise kann das Volumen durch die Verabreichung niedrigerer bis mittlerer Dosen deutlich gesteigert werden im Vergleich zu dem Zustand ohne Verabreichung eines erfindungsgemäßen Derivats;
- im allgemeinen zeigt die Verabreichung der erfindungsgemäßen Derivate keine oder geringe negative Auswirkungen auf funktionale Parameter des Gastrointestinaltrakts, wie beispielsweise sie Durchgangszeit durch den Gastrointestinaltrakt, die gastrische Entleerung, die intestinale und die colonische Entleerung; dieser Effekt ist vorzugsweise nicht oder nur wenig Dosisabhängig; somit zeigt die Verabreichung der erfindungsgemäßen Derivate geringe Auswirkungen auf die natürliche Funktion des Gastrointestinal Trakts und somit eine geringe Tendenz zu unerwünschten Nebenwirkungen;
- vorzugsweise führt die Verabreichung der erfindungsgemäßen Derivate in höheren Dosen zu einer Zunahme/Verstärkung der Symptome betreffend das Völlegefühl; beispielsweise haben Patienten früher das Gefühl der Magenvölle, obwohl sie wenig Nahrung zu sich genommen haben und essen daher weniger; somit können die erfindungsgemäßen Derivate zur Korrektur des fehlenden Völlegefühls bei Obese-Patienten und daher zur Behandlung von Obesität eingesetzt werden;

5

- Die erfindungsgemäßen Derivate sind ferner zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Essstörungen und/oder Verdauungsstörungen, insbesondere psychogenen Essstörungen und/oder psychogenen Verdauungsstörungen, einsetzbar und wirksam, da sie geeignet sind, den Tonus des Gastrointestinaltraktes vorteilhaft zu beeinflussen oder zu modulieren.

10 Die erfindungsgemäßen Derivate eignen sich daher zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Ess- und Verdauungsstörungen, insbesondere psychogenen Ess- und Verdauungsstörungen, wie pathologisch veränderter Appetit, insbesondere Appetitverlust oder verringelter Appetit, wie er beispielsweise bei der Schwangerschaft, bei Krebs, bei Infektionskrankheiten, z. B. Grippe oder HIV, als postoperative Nebenwirkung, als Folge von Katabolismus, Kachexie, Anorexie, insbesondere Anorexia nervosa, Dysorexie, Dysponerose, Adipositas Polyamin, Obesität, Gastroparese, insbesondere neurogene Gastroparese, diabetische Gastroparese, myogen der Gastroparese oder durch Drogen induzierte Gastroparese, Gastroatone, Gastroparese Lösungen oder Enteroparese, insbesondere nach gastrointestinalen Operationen, und Stenosen des Gastrointestinaltrakts, insbesondere Stenosen des Pylorus.

15

20

25

30

35

Ferner eignen sich die erfindungsgemäßen Derivate zur Verabreichung als Appetitzügler, einzelnen oder in Kombination mit anderen Appetitzüglern, vorzugsweise mit einem oder mehreren Sympathomimetika. Geeignete weitere Appetitzügler oder Sympathomimetika sind dem Fachmann bekannt. Geeignet als Appetitzügler oder Sympathomimetika sind insbesondere Phenylpropanolamin, Cathin, Sibutramin, Amfepramon, Ephedrin und Norpseudoephedrin. In diesem Zusammenhang wird auf die EP 0 201 1047.4 verwiesen, auf deren Offenbarung hiermit in vollem Umfang Bezug genommen wird.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verabreichung zusammen mit den erfindungsgemäßen Derivaten verschiedenen Appetitzüglern. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate zur Herstellung eines Kombinationsarzneimittels, enthaltend wenigstens einen weiteren Appetitzügler.

10 Die Dosisabhängigkeit der vorteilhaften Effekte der erfindungsgemäßen Derivate auf den Gastrointestinaltrakt kann nach üblichen Methoden einfach bestimmt werden, beispielsweise wie in der EP 02011047.4 beschrieben, oder in Analogie dazu. Niedrigere Dosen (in mg Wirkstoff, berechnet als Asimadolin, pro kg Körpergewicht) im Sinne dieser Erfindung liegen vorzugsweise im Bereich von 0.001 bis 0.5 mg/kg täglich, besonders bevorzugt von 0.01 bis 1.0 mg/kg täglich und insbesondere von 0.1 bis 2.0 mg/kg täglich, beispielsweise bei etwa 0.3 mg/kg täglich, etwa 0.75 mg/kg täglich oder etwa 1.0 mg/kg täglich, wohingegen höhere Dosen im Sinne der Erfindung in der Regel oberhalb von 2.0 mg/kg täglich und vorzugsweise im Bereich von 2.25 bis 5mg/kg täglich und insbesondere im Bereich von 2.5 mg/kg bis 10 mg/kg täglich liegen, z. B. bei etwa 3 mg/kg täglich, etwa 5 mg/kg täglich oder etwa 8 mg/kg täglich.

15

20

25

30

35

Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass die erfindungsgemäßen Derivate vorteilhaft zur Behandlung von Augenschmerzen, insbesondere zur topischen Behandlung von Augenschmerzen, eingesetzt werden kann, unabhängig von der Genese der Augenschmerzen. Besonders vorteilhaft können die erfindungsgemäßen Derivate zur topischen Behandlung von postoperativen Augenschmerzen eingesetzt werden, wie sie beispielsweise nach Operationen mittels Lasern und insbesondere nach so genannten PRK-Operationen auftreten können. Dabei steht PRK für fotorefraktive Keratotomie.

Ferner gibt es Hinweise darauf, dass die erfindungsgemäßen Derivate vorteilhaft zur Behandlung von Ohrenschmerzen, insbesondere zur topischen oder intranasalen Behandlung von Ohrenschmerzen, eingesetzt werden kann, unabhängig von der Genese der Ohrenschmerzen.

5 Besonders vorteilhaft können die erfindungsgemäßen Derivate zur Behandlung von Ohrenschmerzen eingesetzt werden, wie sie beispielsweise bei Otitis, Infektionen, Entzündungen, insbesondere Mittelohrentzündung, Ödemen, Unfalltraumata, Operationen und postoperativ 10 auftreten können.

Als besonders vorteilhaft hat sich außerdem bei den erfindungsgemäßen Derivaten erwiesen, dass sie trotz ihres wie vorstehend beschrieben vorteilhaft modifizierten Eigenschaftsprofils sie offenbar die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren können und daher kein Abhängigkeitspotential 15 aufweisen. Auch wurden bisher keine Wirkungen gefunden, die die Nutzung der vorteilhaften Wirkungen für die beanspruchten Indikationen in 20 irgendeiner Weise einschränken würden. Dies ist insbesondere deshalb überraschend, da die erfindungsgemäßen Derivate in der Regel eine höhere, bevorzugt sogar eine stark erhöhte Polarität und/oder Hydrophilie 25 aufweisen, welche die Fähigkeit zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke regelmäßig stark erhöht.

25 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten.

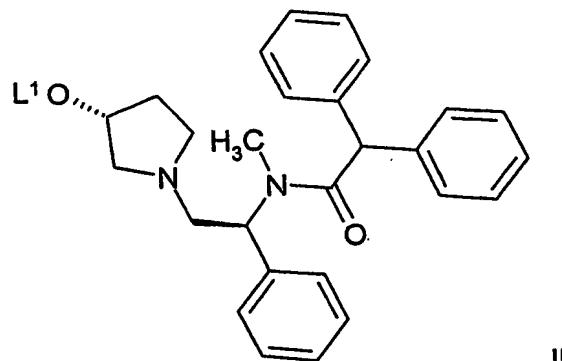
30 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher auch eine pharmazeutische Zubereitung, die wenigstens eins der erfindungsgemäßen Derivate und/oder ein Solvat oder Salz davon enthält. Vorzugsweise 35 enthalten die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen, bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zubereitung, wenigstens 0,01 Gew.-%, besonders bevorzugt wenigstens 0,1 Gew.-%,

und insbesondere wenigstens 1,0 Gew.-% eines erfindungsgemäßen Derivats und/oder eines Solvates oder Salzes davon. In der Regel enthalten die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen wenigstens 5 Gew.-%, beispielsweise wenigstens 15 Gew.-% oder 5 wenigstens 30 Gew.-% weitere, von den erfindungsgemäßen Derivaten und den Salzen und Solvaten davon verschiedene Komponenten, vorzugsweise ausgewählt unter weiteren Wirkstoffen und den von Wirkstoffen verschiedenen üblichen Bestandteilen, die pharmazeutische 10 Zubereitungen in der Regel umfassen. Beispiele für solche weiteren, von Wirkstoffen verschiedenen Komponenten sind hierin beschrieben. Beispiele für solche weitere, von den erfindungsgemäßen Derivaten und 15 den Salzen und Solvaten davon verschiedene Wirkstoffe sind hierin beschrieben.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Derivate sowie ihrer physiologisch unbedenklichen 20 Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man

25 a) eine Verbindung der Formel II

30



35

worin

$L^1$  H oder ein Metallion bedeutet;

b) mit einer Verbindung der Formel III,

R<sup>1</sup>-L<sup>2</sup> III

5

worin

25 c) gegebenenfalls eine oder mehrere Schutzgruppen von  $R^1$  abspaltet, sofern das Produkt der Umsetzung von a) und b) eine oder mehrere der Schutzgruppen umfasst; gegebenenfalls die Verbindung der Formel I isoliert,

und gegebenenfalls

30 d) die erhaltene Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder einer Base in eines ihrer Salze überführt und gegebenenfalls das Salz isoliert.

35

In den Verbindungen der Formel II bedeutet  $L^1$  vorzugsweise H oder ein Metallion. Geeignete Metallionen sind insbesondere Alkalimetall-, Erdalkalimetall- oder Aluminium-Ionen. Bevorzugt als Metallionen sind Alkalimetallionen, insbesondere Li, Na oder K. Besonders bevorzugt steht 5  $L^1$  für H.

In den Verbindungen der Formel III ist  $R^1$  vorzugsweise ausgewählt unter

a) Acylresten wie vorstehend für die Verbindungen der Formel I

10 beschrieben

b) Acylresten, die eine Hydroxy-Gruppe und/oder einen oder mehrere Carboxylgruppen aufweisen wie vorstehend für die Verbindungen der Formel I beschrieben,

15 c) Alkylresten, die wie vorstehend für die Verbindungen der Formel I beschrieben von Polyhydroxymonocarbonsäuren abgeleitet sind, und

d) wie vorstehend für die Verbindungen der Formel I beschriebenen 20 Sulfonsäuregruppen, Phosphonsäuregruppen und Nitrogruppen.

25 In den Verbindungen der Formel III steht  $L^2$  für eine geeignete Abgangsgruppe. Geeignete Abgangsgruppen sind dem Fachmann bekannt, z. B. aus Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Thieme-Verlag, Stuttgart. Beispiele für geeignete Abgangsgruppen sind neben den Halogeniden F, Cl, Br und I und reaktionsfähig veresterten OH-Gruppen

30 vor allen Dingen Imidazolide, von Säureanhydriden abgeleitete Säure-Anionen, wie sie beispielsweise entstehen, wenn als Verbindung der Formel III ein gemischtes bzw. unsymmetrisches oder ein symmetrisches Säureanhydrid eingesetzt wird, und Diazonium-Gruppen, wie sie beispielsweise durch Diazotierung von Aminen nach üblichen Methoden erhalten werden können.

35 Reaktionsfähig veresterte OH-Gruppen im Sinne der Erfindung sind vorzugsweise Alkylsulfonyloxy-Gruppen mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt

Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy-Gruppen mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

5 In vielen Fällen setzt man im erfindungsgemäßen Verfahren vorteilhaft als Verbindung der Formel III ein Säurehalogenid ein, vorzugsweise ein Säurehalogenid, dass von vorstehend genannten Säuren abgeleitet ist. Geeignete Säurehalogenide der vorstehend genannten Säuren und Verfahren zu ihrer Herstellung sind dem Fachmann bekannt. Bevorzugt als Säurehalogenid ist Chlorsulfonsäure.

10 15 In vielen Fällen setzt man im erfindungsgemäßen Verfahren vorteilhaft als Verbindung der Formel III ein Säureanhydrid ein, vorzugsweise ein Säureanhydrid, das von vorstehend genannten Säuren abgeleitet ist bzw. wenigstens eine der vorstehend/nachstehend zur Herstellung der erfindungsgemäßen Derivate genannten Säuren enthält. Geeignete Säureanhydride zur Herstellung der erfindungsgemäßen Derivate nach dem erfindungsgemäßen Verfahren sind dem Fachmann bekannt.

20 Bevorzugt als Säureanhydrid ist Essigsäureanhydrid.

25 In den Verbindungen der Formel III ist  $L^2$  vorzugsweise ausgewählt unter Cl, Br und  $SR^3$  und ist insbesondere Br.

30 35 In den Verbindungen der Formel III ist  $L^2$  vorzugsweise von OH und/oder von Diazonium-Gruppen verschieden.

In den Verbindungen der Formel III, in denen  $L^2$  für  $SR^3$  steht, ist  $R^3$  vorzugsweise ausgewählt unter verzweigten oder unverzweigten Alkylresten mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, wie vorzugsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, insbesondere Ethyl, Aralkylresten mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, wie Benzyl, und Arylresten mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, wie Phenyl, p-Nitrophenyl und p-Toluolyl. Besonders bevorzugt sind Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl,

Phenyl und Benzyl. Bevorzugte Gruppen  $SR^3$  sind ausgewählt unter S-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, S-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> und S-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann in Abwesenheit oder Anwesenheit, 5 vorzugsweise in Anwesenheit eines geeigneten, unter den Reaktions- bedingungen vorzugsweise inerten Lösungsmittels durchgeführt werden. Geeignete Lösungsmittel sind dem Fachmann bekannt. Bevorzugte Lösungsmittel, insbesondere für die Reaktionsschritte a) und b), sind 10 polare, nicht protische Lösungsmittel, wie Acetonitril, Tetrahydrofuran (THF), 1,4-Dioxan und Dichlormethan. Besonders geeignete Lösungsmittel für die Reaktionsschritte c) und/oder d) sind die Lösungsmittel, die zur Entfernung der jeweiligen Schutzgruppe vorgeschlagen sind.

15 Die Reaktionszeiten für das erfindungsgemäße Verfahren liegen in der Regel zwischen einigen Minuten und wenigen Tagen, vorzugsweise zwischen 30 Minuten und 48 Stunden und insbesondere zwischen einer Stunde und 24 Stunden.

20 Die Reaktionstemperaturen für das erfindungsgemäße Verfahren liegen in der Regel zwischen - 20 °C und 100 °C, vorzugsweise zwischen - 10 °C und 60 °C, besonders bevorzugt zwischen 0 °C und 40 °C, z. B. etwa bei 25 Raumtemperatur (25 °C).

30 Das erfindungsgemäße Verfahren kann in Anwesenheit von Hilfsstoffen durchgeführt werden, welche die Reaktionsgeschwindigkeit, die Selektivität und/oder die Ausbeute des erfindungsgemäßen Verfahrens positiv beeinflussen. Beispiele für solche Hilfsstoffe sind Hilfsbasen, Katalysatoren und Stoffe, die wenigstens eines der entstehenden Produkte und 35 oder Nebenprodukte aus dem Verfahren entfernen. Geeignete solche Hilfsstoffe sind dem Fachmann bekannt, z. B. aus Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie.

Wenn eine Verbindung der Formel III eingesetzt wird, in der L<sup>2</sup> für Halogen und insbesondere für Chlor oder Brom steht, kann es vorteilhaft sein, bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens ein Silbersalz zuzusetzen, welches das bei der erfindungsgemäßen Umsetzung der

5 Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III freiwerdende Halogenid als schwer löslichen Niederschlag aus dem Verfahren entfernt. Geeignete Silbersalze sind dem Fachmann bekannt, beispielsweise Silbernitrat, Silbercarbonat, Silberperchlorat. Bevorzugt als Silbersalz ist

10 Silberperchlorat.

Wenn eine Verbindung der Formel III eingesetzt wird, in der L<sup>2</sup> für SR<sup>3</sup> steht, kann es vorteilhaft sein, bei der Durchführung des erfindungs-

15 gemäßen Verfahrens ein N-Halogensuccinimid, insbesondere N-Iodsuccinimid, und/oder eine Halogencarbonsäure, insbesondere Trifluoressigsäure zuzusetzen.

Wenn der Rest R<sup>1</sup> der Verbindung der Formel III (außer der Gruppe L<sup>2</sup>) weitere funktionelle Gruppen, insbesondere weitere Hydroxygruppen und/oder Säuregruppen aufweist, ist es in vielen Fällen zweckmäßig, ein so genanntes geschütztes Derivat, d. h. ein mit einer oder mehreren Schutzgruppen versehenes Derivat, eines wie vorstehend beschriebenen

20 Restes R<sup>1</sup> in dem erfindungsgemäßen Verfahren einzusetzen. Dabei werden die weiteren funktionellen Gruppen zweckmäßiger Weise mit den für die jeweilige funktionelle Gruppe üblichen Schutzgruppen geschützt. Geeignete Schutzgruppen und Verfahren zur Herstellung solcher

25 geschützten Derivate sind dem Fachmann bekannt. Hydroxygruppen werden vorzugsweise mit so genannten Hydroxyschutzgruppen geschützt, Säuregruppen vorzugsweise mit so genannten Säureschutzgruppen.

30 Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die

35

gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist

5 nicht kritisch, da sie in der Regel nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-

10 Butyl und Acetyl, wobei Acetyl, Benzyl und tert.-Butyl und insbesondere Acetyl besonders bevorzugt sind. Somit liegen geschützte Hydroxygruppen in der Regel in Form von Ethergruppen und/oder Estergruppen vor.

15 Der Ausdruck "Säureschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Säuregruppe, vorzugsweise eine Carbonsäuregruppe oder eine Säuregruppe einer anorganischen Sauerstoffsäure, insbesondere den Säuregruppen vorstehend genannter Säuren vor chemischen Umsetzungen zu schützen,

20 die aber leicht entfernbare sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind unsubstituierte oder substituierte, vorzugsweise unsubstituierte Aryl-, Aralkyl- oder Alkylgruppen. Somit liegen geschützte Säuregruppen vorzugsweise in Form der Aryl-, Aralkyl- oder Alkylester, besonders bevorzugt Aralkyl oder Alkylester, der

25 genannten Säuregruppen vor. Bevorzugt als Säureschutzgruppe sind die Methylgruppe, die tert-Butylgruppe und die Benzylgruppe, besonders bevorzugt ist die Methylgruppe. Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei

30 Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

35 Das In-Freiheit-Setzen der geschützten erfindungsgemäßen Derivate und insbesondere geschützten Verbindungen der Formel I gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - entweder mit Säuren, vorzugsweise starken

Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure, oder Basen, vorzugsweise starken

5 Basen, wie Aminen, Alkalimetallhydroxiden, Erdalkalimetallhydroxiden, Alkalimetallcarbonaten und Erdalkalimetallcarbonaten, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat. Bevorzugt als Base ist Natriumhydroxid, z. B. eine wässrige Natriumhydroxidlösung.

10 Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie

15 Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und

20 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30°, z. B. bei Raumtemperatur.

25 Ester und/oder Ether können beispielsweise vorteilhaft mit Essigsäure oder insbesondere mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100°, vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur (25 °C), verseift werden.

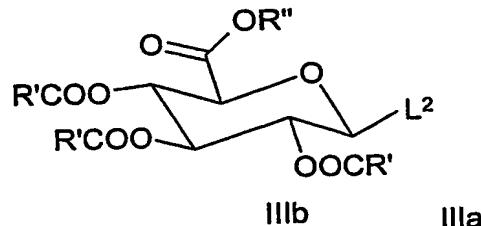
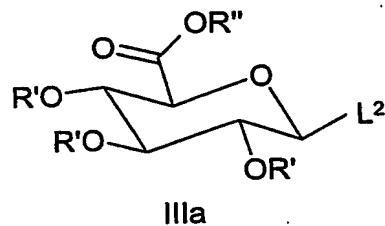
30 Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. Benzyl) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff oder einer Wasserstoff freisetzenden Verbindung, z. B. Ammoniumformiat, in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem

35 Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei Lösungsmittel, wie sie üblicherweise bei mit Regierungen

angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol, Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran (THF) und 1,4-Dioxan, oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30 °C und 1-10 bar durchgeführt.

5

Besonders bevorzugt wird als geschützte Verbindung der Formel III, d. h. als mit einer oder mehreren Schutzgruppen versehene Verbindung der Formel III, eine Verbindung der Formel IIIa oder IIIb

10  
15

IIIa

20

eingesetzt, worin jeder Rest R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt ist unter H, verzweigten oder unverzweigten Alkylresten mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, Aralkylresten mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen und Arylresten mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Benzyl, p-Nitrophenyl, p-Toluolyl, besonders bevorzugt Methyl, Benzyl und tert.-Butyl und insbesondere Methyl, mit der Maßgabe, dass wenigstens einer der Reste R' und R'' von H verschieden ist. Vorzugsweise sind mehrere der Reste R' und R'' und insbesondere alle Reste R' und R'' von H verschieden. Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel IIIb, worin R' und R'' für Methyl steht.

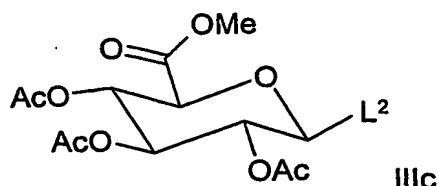
25

30

35

Besonders bevorzugt wird als geschützte Verbindung der Formel III, d. h. als mit einer oder mehreren Schutzgruppen versehene Verbindung der Formel III, daher eine Verbindung der Formel IIIc

5



10

eingesetzt, worin die Abkürzung Ac für einen Acetyl-Rest steht und Me für eine Methylgruppe steht. In den Formeln IIIa, IIIb und IIIc steht L<sup>2</sup> vorzugsweise für Br.

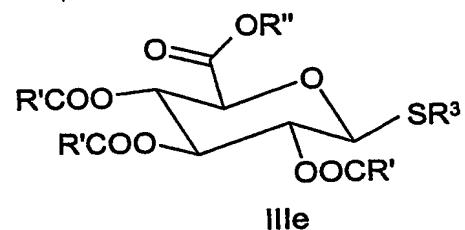
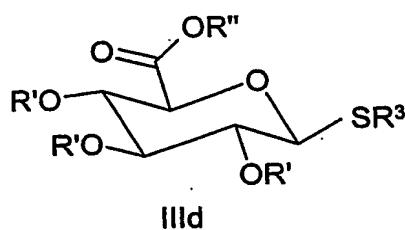
15

Verbindungen der Formel III, worin L<sup>2</sup> für SR<sup>3</sup> oder S-C(O)-R<sup>3</sup> steht, können nach bekannten Methoden erhalten werden. Beispielsweise können sie nach der von Arie L. Gutman et al., Synthesis 2000, 1241-1246, beschriebenen Methode oder in Analogie dazu hergestellt werden.

20

Ebenfalls bevorzugt wird als geschützte Verbindung der Formel III, d. h. als mit einer oder mehreren Schutzgruppen versehene Verbindung der Formel III, daher eine Verbindung der Formel IIId oder IIIe

25



30

eingesetzt, worin R' und R<sup>3</sup> wie vorstehend definiert sind und insbesondere worin in der Formel IIId R' für Benzyl und in der Formel IIIe R' für Isopropyl steht. R<sup>3</sup> steht vorzugsweise für Ethyl oder Phenyl. Verbindungen der Formel IIId oder IIIe können beispielsweise ausgehend von Verbindungen der Formel IIIa oder IIIb und insbesondere von Verbindungen der Formel IIIc erhalten werden, insbesondere solchen, bei

35

denen  $L^2$  für Halogen steht, wobei in einem ersten Schritt ein Rest  $L^2$  ungleich  $SR^3$  in einen Rest  $L^2$  gleich  $SR^3$  überführt wird, z. B. durch Substitution und insbesondere durch nukleophile Substitution.

5 Das erfindungsgemäße Verfahren kann im Sinne einer Eintopfreaktion durchgeführt werden, d. h. auf Isolierungs- und/oder Reinigungsschritte wird so weit wie möglich verzichtet und nur das gewünschte Endprodukt, d. h. in der Regel ein erfindungsgemäßes Derivat oder ein geschütztes

10 Derivat davon, bevorzugt ein erfindungsgemäßes Derivat und insbesondere eine Verbindung der Formel I, gereinigt und/oder isoliert. Alternativ kann nach jedem der genannten Reaktionsschritte ein Reinigungs- und/oder Isolierungsschritt durchgeführt werden. Auch

15 gemischte Formen der vorstehend beschriebenen Verfahrensweisen sind denkbar.

20 Geeignete Reinigungs- und Isolierungsschritte sind dem Fachmann bekannt, z. B. aus Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie.

25 Wenn man beim wie vorstehend beschriebenen erfindungsgemäßem Verfahren gemäß Verfahrensschritt b) eine Verbindung der Formel III einsetzt, worin R1 als ganz oder teilweise mit Schutzgruppen versehenes

30 Derivat vorliegt, jedoch von der Option unter Verfahrensschritt c) Gebrauch macht und die Schutzgruppen von R1 nicht oder nicht vollständig abspaltet, erhält man ein erfindungsgemäßes Derivat, das eine oder mehrere Schutzgruppen umfasst. Alternativ kann man ein erfindungsgemäßes Derivat, das eine oder mehrere Schutzgruppen umfasst, auch dadurch erhalten, dass man ein bei einem erfindungsgemäßem Derivat, das wenigstens eine weitere funktionelle Gruppe, vorzugsweise

35 ausgewählt unter Hydroxy-Gruppen, zur Salzbildung befähigten Säurefunktionen und als Salz vorliegenden Säurefunktionen, aufweist, eine oder mehrere dieser funktionellen Gruppen mit einer Schutzgruppe versieht. Wie vorstehend beschriebene erfindungsgemäßes Derivate, die

wenigstens eine Schutzgruppe bzw. einen mit einer Schutzgruppe versehene funktionelle Gruppe aufweisen, werden im Folgenden als geschützte Derivate bezeichnet.

5 Unter geschützten Derivaten sind im Sinne dieser Erfindung sind daher insbesondere solche erfindungsgemäß Derivate zu verstehen, bei denen die kovalent gebundene Säure eine oder mehrere weitere funktionelle Gruppen, insbesondere Hydroxy- und/oder Säuregruppen, 10 aufweist, bei denen eine oder mehrere der weiteren funktionellen Gruppen wie vorstehend beschrieben geschützt, d. h. mit einer Schutzgruppe versehen ist. Weitere funktionelle Gruppen im Sinne dieser Erfindung sind die funktionellen Gruppen und insbesondere die Hydroxy- und/oder Säuregruppen der erfindungsgemäß kovalent gebundenen Säuren, welche 15 nicht die kovalente Bindung an den N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-(3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid-Rest bewirken.

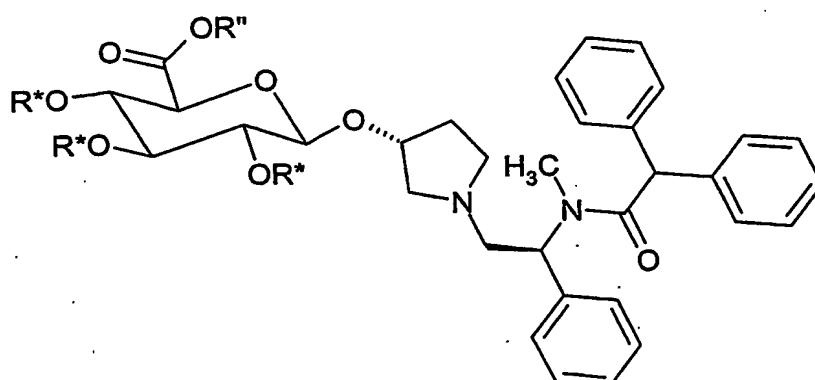
20 Beispiele für bevorzugte geschützte Derivate sind erfindungsgemäß Derivate, bei denen als weitere funktionelle Gruppen eine oder mehrere Hydroxy- und/oder eine oder mehrere Säuregruppen vorliegen, wobei die Hydroxygruppen ganz oder teilweise acetalisiert und/oder in die Säuregruppen ganz oder teilweise in Formen der Alkylester und insbesondere 25 der Methylester vorliegen.

Bevorzugte geschützte Derivate, d. h. mit einer oder mehreren Schutzgruppen versehene Derivate, sind Verbindungen der Formel Iaa

30

35

5

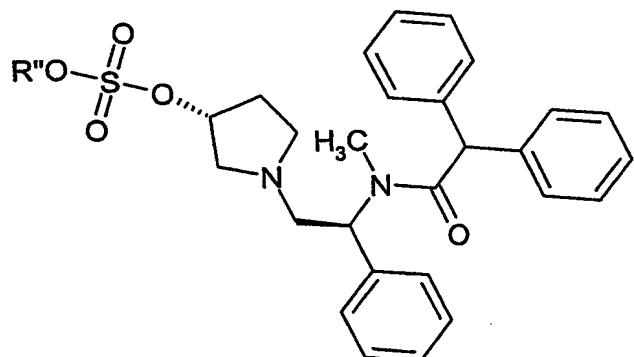


(Iaa)

10

und Verbindungen der Formel Ibb,

15



(Ibb)

20

25

worin alle Reste  $R^*$  unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H und  $R'CO$ , und die Reste  $R'$  und  $R''$  wie vorstehend definiert sind, mit der Maßgabe, dass in der Verbindung der Formel Iaa und der Verbindung der Formel Ibb jeweils wenigstens einer der Reste  $R^*$ ,  $R'$  und  $R''$  von H verschieden ist,

30

sowie die Salze und Solvate davon.

Ganz besonders bevorzugte geschützte Derivate sind die Verbindungen der Formel Iaa sowie die Salze und Solvate davon.

35

Geschützte Derivate im Sinne dieser Erfindung sind vorzugsweise solche, bei denen alle Reste R\*, R' und R" von H verschieden sind, oder, wenn zwei oder mehrere Reste, ausgewählt unter R\*, R' und R", enthalten sind, solche, bei denen nur einer oder zwei der Reste R\*, R' und R" gleich H 5 sind, und bevorzugt solche, in denen nur einer der Reste R\*, R' und R" gleich H ist.

Die erfindungsgemäßen Derivate wechselwirken, wie vorstehend 10 beschrieben, intensiv mit dem Organismus, insbesondere dem entero-hepatischen Kreislauf. Versuche haben gezeigt, dass auch wie vorstehend beschriebene geschützte Derivate unter physiologischen Bedingungen, z. B. durch wie vorstehend beschriebene Wechselwirkungen, ganz oder teilweise zu erfindungsgemäßen Derivaten modifiziert oder in diese 15 umgewandelt werden können. Somit sind geschützte Derivate als gleichwirkend mit den erfindungsgemäßen Derivaten und somit als Prodrugs im Sinne dieser Erfindung anzusehen. Somit sind auch die geschützte Derivate Gegenstand der vorliegenden Erfindung und können, 20 wie nachfolgend beschrieben, als Wirkstoff zur Behandlung von Krankheiten und insbesondere zur Herstellung von Arzneimitteln und/oder pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzt werden.

25 Bevorzugt als Prodrugs sind geschützte Derivate, worin die kovalent gebundene Säure ausgewählt ist unter zweibasigen Carbonsäuren, einbasigen Hydroxycarbonsäuren. Bevorzugte einbasiige Hydroxycarbonsäuren in diesem Sinne sind Zuckersäuren.

30 Besonders bevorzugt als Prodrugs sind erfindungsgemäße Derivate, bei denen die kovalent gebundene Säure unter Zuckersäuren ausgewählt ist, und bei denen eine oder mehrere der wie vorstehend beschriebenen weiteren funktionellen Gruppen eine wie vorstehend beschriebene 35 Schutzgruppe aufweist. Besonders bevorzugt als Prodrugs sind erfindungsgemäße Derivate, bei denen die Hydroxygruppen ganz oder

teilweise acetalisiert und/oder bei denen die Säuregruppen ganz oder teilweise in Formen der Alkylester und insbesondere der Methylester vorliegen.

5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können daher zur Herstellung pharmazeutischer Präparate verwendet werden, indem man sie zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und, falls erwünscht, mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in die geeignete Dosierungsform bringt.

10

15 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen wie vorstehend beschrieben, und insbesondere ein Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, wobei man wenigstens ein erfindungsgemäße Derivate und wenigstens eine weitere Verbindung, ausgewählt unter Trägern, Excipienten, Hilfsstoffen und von erfindungsgemäßen Derivaten verschiedenen pharmazeutischen Wirkstoffen, unter Verwendung einer oder mehrerer mechanischer Verfahrensschritte in einer pharmazeutische Zusammensetzungen überführt, die als Dosierungsformen zur Verabreichung an Patienten geeignet ist. Geeignete mechanische Verfahrensschritte sind dem Fachmann bekannt und umfassen, unter anderem, 20 Mischvorgänge, Mahlvorgänge, Lösungsvorgänge, Siebvorgänge, 25 Homogenisieren, Trocknen, Pressen, Tablettieren, Beschichten und/oder Dragieren.

30 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die nach diesem Verfahren erhältlich sind.

35 Geeignete Dosierungsformen im Sinne der Erfindung sind vorzugsweise Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte, Tropfen, Suppositorien, Pflaster, Lösungen, insbesondere parenterale Lösungen, Suspensionen,

Cremes, Salben, Emulsionen oder Implantate, die wenigstens ein erfindungsgemäßes Derivat und/oder ein Salz oder Solvat davon enthalten.

5 Gegenstand der Erfindung ist daher auch eine pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem erfindungsgemäßem Derivat und/oder einem seiner Salze, insbesondere physiologisch unbedenklichen Salze, wie vorstehend beschrieben, und insbesondere wie vorstehend beschriebenen pharmazeutischen

10 Zubereitungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe einer oder mehrerer der vorstehend beschriebenen Erkrankungen.

15 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend wenigstens ein erfindungsgemäßes Derivat und/oder ein Salz oder Solvat davon, und wenigstens einen weiteren, von den erfindungsgemäßem Derivaten und vorzugsweise auch von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-20 acetamid verschiedenen Wirkstoff.

25 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend wenigstens ein erfindungsgemäßes Derivat und/oder ein Salz oder Solvat davon, und wenigstens einen weiteren Wirkstoff, vorzugsweise einen Wirkstoff, der als Appetitzügler wirkt.

30 Die so erhaltenen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale oder rektale) oder parenterale Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat und andere 35 Fettsäureglyceride, Gelatine, Sojalecithin, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk oder Cellulose.

Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Tropfen. Von Interesse sind speziell Lacktabletten und Kapseln mit magensaftresistenten Überzügen bzw. Kapselhüllen. Zur 5 rektalen Anwendung dienen Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate.

10 Die erfindungsgemäß beanspruchten Wirkstoffe können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.

15 Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffer- 20 substanzen, Farb- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine, Diuretika, Antiphlogistika.

25 Die erfindungsgemäßen Derivate werden in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, für die beanspruchten Indikationen im Handel erhältlichen Präparaten verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 mg und 70 mg, insbesondere zwischen 5 und 50 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0.02 und 30 mg/kg, insbesondere 0,2 und 0,6 mg/kg Körpergewicht.

30 Die spezielle Dosis für jeden einzelnen Patienten hängt jedoch von den verschiedenen Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinem Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom 35 Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit,

Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

5

10

15

20

25

30

35

**Beispiele:**

Herstellung von 6-(1-[(2,2-Diphenyl-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl-  
5 ethyl]-pyrrolidin-3-yloxy)-3,4,5-trihydroxy-tetrahydro-pyran-2-carbonsäure  
(Verbindung Ia)

10 a) Ein Gemisch von 2,0 g (4,434 mmol) N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-  
((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid und 1,76 g  
15 (4,430 mmol) Glycosylhalogenid A werden in 50 ml Acetonitril  
vorgelegt, ein Überschuss eines Silbersalzes, z. B. Silberperchlorat  
oder Silbercarbonat, zugegeben und das Reaktionsgemisch bei  
Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Abfiltrieren über Kieselgur  
wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand  
chromatographisch gereinigt (Flash-Chromatographie an SI-60 mit  
Toluol/Methanol = 9:1 → 4:1 als Eluenten;  $R_f$  = 0.54, Toluol/MeOH 4:1)  
20 gereinigt. Man erhält 190 mg von Verbindung B.  
b) 110 mg (0,151 mmol) von Verbindung B werden in 4 ml 1,4-Dioxan  
25 gelöst, mit 0,755 ml 1N Natronlauge versetzt und bei Raumtemperatur  
gerührt. Reaktionskontrolle mit HPLC zeigt, dass nach ca. drei  
Stunden Rühren die Reaktion beendet ist. Anschließend wird das  
Reaktionsgemisch mit 1N Salzsäure neutralisiert und bis zur Trockene  
eingeengt. Der erhaltene Rückstand kann durch préparative HPLC an  
30 RP-18 gereinigt werden. Man erhält 65 mg Verbindung (Ia) ( $R_t$  = 31.65  
min (Lichrospher 1000, RP-18, 5  $\mu$ m, Gradientenelution (A:B von 99:1  
bis 1:99 in 1h; A: H<sub>2</sub>O + 0.3 % TFA (=Trifluoressigsäure); B:  
CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (80:20) + 0.3 % TFA).

35 Alternativ kann die Synthese als Eintopf Reaktion durchgeführt werden,  
bei der auf die chromatographische Aufreinigung des Reaktionsproduktes  
aus Schritt a) verzichtet wird. In diesem Fall wird nach beendeter Reaktion  
das Reaktionsgemisch filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Der erhaltene Rückstand kann anschließend, ggf. nach Aufnahme in Wasser und extrahieren mit Dichlormethan oder Methylacetat, wie in Schritt b) beschrieben, mit Natronlauge versetzt und bei Raumtemperatur 5 gerührt werden. Die Aufarbeitung des so erhaltenen Rohprodukts an 6-(1-  
([(2,2-Diphenyl-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy)-  
3,4,5-trihydroxy-tetrahydro-pyran-2-carbonsäure kann die unter Schritt b)  
beschrieben erfolgen.

10 Herstellung von Schwefelsäuremono-{1-[2-(diphenylacetyl-methyl-amino)-  
2-phenyl-ethyl]-pyrrolidin-3-yl}ester (Ib)

15 0,9 Gramm (2,0 mmol) N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-  
hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid werden in 10 ml  
Dichlormethan vorgelegt und mit 150  $\mu$ l (2,0 mmol) Chlorsulfonsäure  
versetzt. Nach einer Reaktionszeit von zwei Tagen wird das Lösungsmittel  
abdestilliert, der erhaltene Rückstand mehrfach mit Aceton vertrieben und  
das überstehende Aceton abdekantiert, die so erhaltenen Kristalle im  
20 Vakuum abfiltriert und an Luft getrocknet. Nach Trocknen an Luft erhält  
man 740 mg (74,3 % der Theorie) kristallinen Feststoff von Verbindung  
(Ib) mit einem Schmelzpunkt von 268 °C.

25 Herstellung von N-{2-[(3S)-3-acetoxy-1-pyrrolidinyl]-(1S)-1-phenylethyl}-  
2,2-diphenyl-N-methylacetamid (Verbindung Ic)

30 5,0 Gramm (11,0 mmol) N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-  
hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid, Hydrochlorid, werden  
mit 30 ml Essigsäureanhydrid und 15 ml Triethylamin versetzt und zwei  
Stunden auf dem Dampfbad erwärmt. Anschließend wird das Reaktions-  
gemisch bis zum Rückstand eingedampft, der Rückstand in Ether  
35 aufgenommen und mit Bicarbonat-Lösung gewaschen. Die organische  
Phase wird anschließend getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert.  
Der erhaltene Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel

mit Diethylether/Methanol (99:1) als Eluenten gereinigt. Das so erhaltene Rohprodukt von N-{2-[(3S)-3-acetoxy-1-pyrrolidinyl]-(1S)-1-phenylethyl}-2,2-diphenyl-N-methylacetamid kann durch Aufnehmen in Diethylether, Ausfällen durch Versetzen mit etherischer HCl, Abfiltrieren der erhaltenen Kristalle im Vakuum, Waschen der Kristalle mit Ether und Trocknen an Luft weiter gereinigt werden ( $R_f = 0.6$  (DC auf Kieselgel 6 F<sub>254</sub> mit Dichlormethan/Methanol (8:2) als Eluenten)).

10

15

20

25

30

35

**Patentansprüche**

1. Derivate von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid mit wenigstens einer kovalent gebundenen Säure, und die Salze, Solvate und Prodrugs davon.  
5
2. Derivat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure über die 3-Hydroxypyrrolidin-Gruppe des N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamids kovalent gebunden ist.  
10
3. Derivat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure ausgewählt ist unter physiologisch verträglichen Säuren.  
15
4. Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure ausgewählt ist unter Carbonsäuren, Hydroxycarbon-säuren und anorganischen Sauerstoffsäuren.  
20
5. Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Derivat wenigstens eine zur Salzbildung befähigte Säure-funktion oder eine als Salz vorliegende Säurefunktion aufweist.  
25
6. Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure ausgewählt ist unter zweibasigen Carbonsäuren, einbasigen Hydroxycarbonsäuren und wenigstens zweibasigen anorganischen Sauerstoffsäuren.  
30
7. Derivat nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet dass die einbasige Hydroxycarbonsäure ausgewählt ist unter Zuckersäuren.  
35

8. Derivat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Zuckersäure Glucuronsäure ist.
9. Derivat nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die zweibasige anorganische Sauerstoffsäure Schwefelsäure ist.
10. Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 9, ausgewählt unter 6-(1-[(2,2-Diphenyl-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl-ethyl}-pyrrolidin-3-yloxy)-3,4,5-trihydroxy-tetrahydro-pyran-2-carbonsäure, Schwefelsäuremono-{1-[2-(diphenylacetyl-methyl-amino)-2-phenyl-ethyl]-pyrrolidin-3-yl}ester und N-{2-[(3S)-3-acetoxy-1-pyrrolidinyl]-(1S)-1-phenylethyl}-2,2-diphenyl-N-methylacetamid.
11. Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 10 und/oder ein Salz, ein Solvat oder Prodrug davon als Arzneimittel.
12. Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 10 und/oder ein Salz oder Solvat davon als Opiat-Rezeptor-Agonist.
13. Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 10 und/oder ein Salz oder Solvat davon als Opiat-Rezeptor-Agonist zur Prävention und/oder Behandlung von Krankheiten.
14. Derivat nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Krankheiten ausgewählt sind unter entzündlichen und nicht entzündlichen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, entzündlichen und nicht entzündlichen Erkrankungen des Harnwegs, Ess- und Verdauungsstörungen und Krankheiten, die mit starken Schmerzen oder Schmerzzuständen verbunden sind.
15. Verwendung eines Derivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 und/oder ein Salz oder Solvat davon zur Herstellung eines

Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Bekämpfung von Krankheiten.

16. Verwendung nach Anspruch 15, gekennzeichnet dadurch, dass die  
5 Krankheiten ausgewählt sind unter den in Anspruch 14 genannten  
Krankheiten.

17. Verwendung eines Derivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10  
10 und/oder ein Salz oder Solvat davon zur Herstellung eines Arznei-  
mittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Schmerzen,  
Schmerzzuständen, Ohrenschmerzen, Augenschmerzen,  
Entzündungen, Ileus, entzündlichen Darmerkrankungen, Reizdarm,  
Reizblase, Adipositas, Bulimie, Fettsucht, Kachexie, Anorexie,  
15 Dysorexie, Dysponderosis, Gastroparese und Stenosen des  
Gastrointestinaltraktes.

18. Verwendung eines Derivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10  
20 und/oder ein Salz oder Solvat davon zur Herstellung eines Arznei-  
mittels zur Verwendung in Kombination mit einem oder mehreren  
Pharmazeutika, die als Appetitzügler wirken.

19. Verfahren zu Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung,  
25 dadurch gekennzeichnet dass man wenigstens ein Derivat gemäß  
einem der Ansprüche 1 bis 10 und wenigstens einer weitere  
Verbindung, ausgewählt unter Trägern, Excipienten, Hilfsstoffen und  
von Derivaten gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 verschiedenen  
pharmazeutischen Wirkstoffen, unter Verwendung einer oder mehrerer  
mechanischer Verfahrensschritte in eine pharmazeutische Zusam-  
30 menzung überführt, die als Dosierungsform zur Verabreichung an  
Patienten geeignet ist.

35 20. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass  
sie wenigstens ein Derivat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10

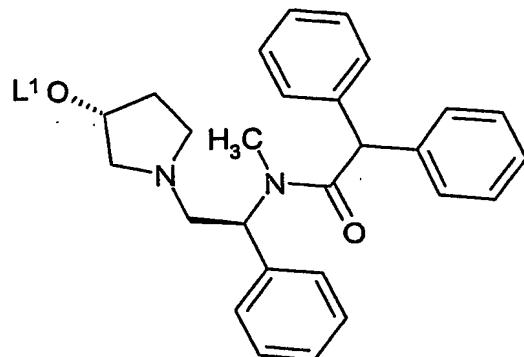
enthält.

21. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20, dadurch  
5 gekennzeichnet, dass sie wenigstens einen weiteren pharma-  
zeutischen Wirkstoff enthält.

22. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 21, dadurch  
10 gekennzeichnet, dass der weitere Wirkstoff ausgewählt ist unter  
Phenylpropanolamin, Cathin, Sibutramin, Amfepramon, Ephedrin und  
Norpseudoephedrin.

15 23. Verfahren zur Herstellung eines Derivats gemäß einem der Ansprüche  
1 bis 10, wobei man  
b) eine Verbindung der Formel II

20



25

II

25

worin

30

 $L^1$  H oder ein Metallion bedeutet;

35

b) mit einer Verbindung der Formel III,

 $R^1-L^2$ 

III

worin

$L^2$  für eine Abgangsgruppe steht, und

$R^1$  ausgewählt ist unter substituierten oder unsubstituierten

Acylresten mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, Alkylresten, die

5 durch Entfernung einer Hydroxygruppe von Polyhydroxy-  
monocarbonsäuren abgeleitet sind, Sulfonsäuregruppen,

Phosphonsäuregruppen und Nitrogruppen, oder, wenn

$R^1$  zusätzlich zu der Gruppe  $L^2$  eine oder mehrere funktionelle

10 Gruppen aufweist,

ein ganz oder teilweise mit Schutzgruppen versehenes Derivat  
von  $R^1$

15 umsetzt,

c) gegebenenfalls enthaltene Schutzgruppen abspaltet, ge-  
gebenenfalls die Verbindung der Formel I isoliert,

20 und gegebenenfalls

d) die erhaltene Verbindung der Formel I durch Behandeln mit  
einer Säure oder einer Base in eines ihrer Salze überführt und  
25 gegebenenfalls das Salz isoliert.

30

35

### **Zusammenfassung**

Die vorliegende Erfindung betrifft Derivate von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid mit kovalent gebundenen Säuren und die Salze, Solvate und Prodrugs davon, die Derivate als Arzneimittel, die Verwendung dieser Derivate für die Herstellung eines Arzneimittels, die Verwendung dieser Derivate zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, ein Verfahren zur Herstellung besagter pharmazeutischer Zusammensetzungen, pharmazeutische Zusammensetzungen, erhältlich durch dieses Verfahren, sowie ein Verfahren zur Behandlung von Krankheiten, umfassend die Verabreichung der gesagten pharmazeutischen Zusammensetzung.

15

20

25

30

35